WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Būro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5:

A61K 9/00, 47/26

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 93/11746

A1

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

24. Juni 1993 (24.06.93)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP92/02814

(22) Internationales Anmeldedatum:

5. Dezember 1992 (05.12.92)

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CS, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RU, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,

PT, SE).

(30) Prioritätsdaten:

P 41 40 689.3

10. Dezember 1991 (10.12.91) DE

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(71) Anmelder (nur für AU CA GB IE NZ): BOEHRINGER IN-GELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim (DE).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser AU CA GB IE NZ US): BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ARNOLD, Klaus [DE/ DEl; Kiedricher Straße 43a, D-6507 Ingelheim (DE). GRASS, Peter [DE/DE]; Badweg 6, D-6507 Ingelheim (DE). KNECHT, Adolf [DE/DE]; Kapellenweg 4a, D-7800 Freiburg (DE). ROOS, Robert [DE/DE]; Mainzer Straße 120, D-6705 Ingelheim (DE). SLUKE, Gerhard [DE/DE]; Magdeburger Straße 43, D-6507 Ingelheim (DE). THIEME, Herbert [DE/DE]; Eisenacher Straße 31, D-6507 Ingelheim (DE). WENZEL, Joachim [DE/ DE]; Kiedricher Straße 61, D-6507 Ingelheim (DE).

(54) Title: INHALATION POWDERS AND METHOD OF MANUFACTURING THEM

(54) Bezeichnung: INHALATIONSPULVER UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

(57) Abstract

In order to control and optimize the amount of inhalable active substance released when drugs are administered as inhalation powders, the invention calls for the use of auxiliaries consisting of mixtures of coarser particles (average particle size > 20 μm) and finer particles (average particle size < 10 μm).

(57) Zusammenfassung

Zur Steuerung bzw. Optimierung des bei der Inhalation von Arzneipulvern entstehenden inhalierfähigen Wirkstoffanteils werden Mischungen aus gröberen (> 20 μm durchschnittliche Teilchengröße) und feineren (< 10 μm durchschnittliche Teilchengröße) als Hilfsstoff verwendet.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfhögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT AU BB BE BF BG BJ BR CA CF CG CH CI DM CS CZ DE DK ES FI	Österreich Australien Barbados Belgien Burkina Faso Bulgarien Benin Brasilien Kanada Zentrale Afrikanische Republik Kongo Schweiz Cöte d'Ivoire Kamerun Tschechoslowakei Tschechischen Republik Deutschland Dänemark Spanien Finnland	FR GA GB GN GR HU IE IT JP KP KR LL LL MC MG MI MN	Frankreich Gabon Vereinigtes Königreich Guinea Griechenland Ungarn Irland Italien Japan Demokratische Volksrepublik Korea Republik Korea Kasachstan Liechtenstein Sri Lanka Luxemburg Monaco Madagaskar Mali Mongolei	MR MW NL NO NZ PL PT RO RU SD SE SK SN SU TD TG UA US VN	Mauritanien Malawi Niederlande Norwegen Neuseeland Polen Portugal Rumänien Russische Föderation Sudan Schweden Slowakischen Republik Senegal Soviet Union Tischad Togo Ukraine Vereinigte Staaten von Amerika Vietnam
---	---	--	---	--	---

4

Inhalationspulver und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft Inhalationspulver aus mikronisiertem Wirkstoff und Trägerstoffen mit bestimmten Anteilen an feinteiligen und gröberteiligen Partikeln sowie die Optimierung bzw. Steuerung des inhalierfähigen Wirkstoffanteils in den Inhalationspulvern.

Es ist bekannt, für die Praxis wichtige Eigenschaften von pulverförmigen Inhalationspräparaten zu verbessern, indem man das Medikament mit einer effektiven Teilchengröße von etwa 0,01 bis 10 µm mit einem wasserlöslichen Trägerstoff kombiniert, der eine effektive Teilchengröße zwischen 30 und 80 µm aufweist (DE-A-1792207).

Hilfsstoffe sind bei Inhalationspulvern vor allem dann nötig, wenn die Wirksamkeit des verarbeiteten Arzneistoffs sehr hoch ist, so daß pro Einzeldosis nur geringe Mengen benötigt werden. In diesem Fall ist die Verdünnung des Arzneistoffs ratsam, damit eine gute Dosiergenauigkeit erzielt wird.

Der meist relativ hohe Anteil an Hilfsstoff bestimmt im wesentlichen die Eigenschaften des Pulvers. Dies trifft insbesondere für das Fließverhalten zu. Je feiner ein Pulver ist, desto schlechter sind i.a. die Fließeigenschaften. Da gute Fließeigenschaften die Voraussetzung für eine gute Dosiergenauigkeit bei der Abfüllung einzelner Präparatedosen, etwa bei Herstellung von Kapseln zur Pulverinhalation auf üblichen Kapselmaschinen sind, darf der gewählte Hilfsstoff nicht zu fein sein.

Ę.

Neben der Beeinflussung der Dosiergenauigkeit ist die Korngröße des Hilfsstoffes von großer Bedeutung für das Entleerungsverhalten von Kapseln in einem Inhalator bei der Anwendung. Es hat sich gezeigt, daß der inhalierbar ausgebrachte Wirkstoffanteil von einem grobkörnigen Hilfsstoff, wie ihn die DE-A 17 92 207 vorschlägt, negativ beeinflußt wird. Unter "inhalierfähig" werden solche Teilchen verstanden, die beim Inhalieren mit der Atemluft tief in die Verästelungen der Lunge transportiert werden. Die dazu erforderliche Teilchengröße liegt unter 10 μm, vorzugsweise unter 6 μm. Fließfähigkeit, Ausbringbarkeit und Dispergierbarkeit des Pulvers sind auch bei anderen Typen von Inhalationsgeräten von erheblicher Bedeutung, z.B. bei solchen, die die einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer Meßkammer dosieren (z.B. gemäß US-A-4 570 630) oder in Vertiefungen einer Kreisscheibe enthalten (z.B. gemäß DE-A 36 25 685).

Es wurde nun gefunden, daß sich bei gleichzeitig guter Dosiergenauigkeit der inhalierfähige Anteil des Wirkstoffs von Inhalationspulvern in weiten Grenzen steuern läßt, wenn der zu inhalierfähigen Teilchen mikronisierte Wirkstoff mit geeigneten Mengen eines Gemisch aus einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen kombiniert wird, wobei der eine Anteil des Hilfstoffgemisches eine mittlere Teilchengröße unter etwa 10 μm, der andere eine mittlere Teilchengröße über etwa 20 μm aufweist, wobei die mittlere Teilchengröße im allgemeinen unter 150 μm, vorzugsweise unter 80 μm liegt.

Die Gewichtsverhältnisse von feinem und gröberem Hilfsstoff liegen zwischen 1:99 und 95:5, vorzugsweise zwischen 5:95 und 70:30, vor allem zwischen 10:90 und 50:50.

s

Da die Einzeldosis der meisten inhalativ angewendeten Arzneistoffe klein ist, ist ihr Anteil an der Mischung meist sehr gering, z.B. 0,01 bis 0,1 mg Wirkstoff pro ca. 5 mg Hilfstoffmischung. Die Menge der Zubereitung, die pro Inhaltionsvorgang verabreicht wird, kann innerhalb weiter Grenzen gewählt werden. Um dem Patienten nicht unnötig viel Hilfsstoff zuzuführen, wird der Fachmann bestrebt sein, die inhalierte Menge niedrig zu halten. Andererseits sind extrem geringe Mengen schlecht handhabbar und dosierbar.

Dementsprechend wird die Menge an Zubereitung pro Anwendung zwischen etwa 1 und 20, vorzugsweise zwischen 2 und 10 mg liegen. Nach dem oben Gesagten ist jedoch eine Überschreitung der genannten Werte nach oben oder unten nicht grundsätzlich ausgeschlossen.

Wie oben erläutert, sind im allgemeinen die inhalativ verabreichten Wirkstoffe so stark wirksam, daß ihre Menge die Größe der Präparatemenge nicht entscheidend mitbestimmt. Vielmehr hat der Galeniker die Möglichkeit, durch Variation der Hilfsstoffmengen und des Teilchenspektrums den inhalierbar ausgebrachten Wirkstoffanteil zu steuern. Dies kann beispielsweise notwendig sein, wenn die gleiche Wirkung wie bei einer bereits klinisch geprüften oder im Handel befindlichen Darreichungsform erreicht werden soll.

Feinteiliger und gröberteiliger Hilfsstoff können aus dem chemisch gleichen oder aus chemisch verschiedenen Substanzen bestehen. Die Hilfsstoffmischungen können z.B. eine chemische Substanz als den feinen, eine andere als den gröberen Hilfsstoff enthalten. Aber auch die jeweiligen feinen und gröberen Hilfsstoffe können in sich Mischungen aus verschiedenen Substanzen sein. Neben den genannten Wirk- und Hilfsstoffen können die

٤.

erfindungsgemäßen Zubereitungen in untergeordneter . Menge weitere Zusätze enthalten, z.B. Geschmackskorrigenzien.

Pharmazeutisch geeignete und physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffe für inhalative Zwecke sind bekannt. Beispiele sind Monosaccharide (etwa Glucose, Arabinose); Disaccharide (etwa Lactose, Saccharose, Maltose); Polysaccharide (etwa Dextrane); Polyalkohole (etwa Sorbit, Mannit, Xylit); Salze (etwa Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder auch Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt sind Lactose und Glucose.

Die nachstehenden Beispiele zeigen, wie unterschiedliche Verhältnisse von Hilfsstoffen den inhalierbar ausgebrachten Wirkstoffanteil beeinflussen. Als Hilfsstoffe wurden Glucose mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von 35 μm (G I) und von 5 μm (G II) bzw. 8 μm (G III) verwendet. Die Mischung der Hilfsstoffe mit dem Wirkstoff wurde in 5 mg-Portionen in übliche Kapseln für die Pulverinhalation gefüllt und aus diesen mittels eines Geräts gemäß DE-A-33 45 722 ausgebracht.

Im Beispiel 1 enthielt die Mischung pro Kapsel 0,1 mg Fenoterol mit einer mittleren Teilchengröße von <6 μ m und im Beispiel 2 0,04 mg Ipratropiumbromid mit einer mittleren Teilchengröße <6 μ m.

"W" ist der inhalierbar ausgebrachte Wirkstoffanteil in Prozent der in der Mischung enthaltenen Menge.

Beispiel l

G I [%]	G II [%]	W [%]	
100	0	14,4	
96	. 4	21,7	
84	16	31,0	

Beispiel 2

G I [%]	G III [%]	W [%]
100	0	15,1
95	5	15,7
90	10	23,0
75	25	33,4
50	50	38,3

5

<u>Patentansprüche</u>

- 1. Inhalationspulver aus mikronisiertem Wirkstoff und physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff, der gröbere Anteile mit einer mittleren Teilchengröße von etwa 20 μm oder mehr und feinere Anteile mit einer mittleren Teilchengröße von etwa 10 μm oder weniger enthält, und ggf. weiteren Hilfsstoffen, insbesondere Geschmackskorrigenzien.
- Inhalationspulver nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis der feineren zu den gröberen Hilfsstoffanteilen zwischen 1:99 und 95:5, vorzugsweise zwischen 5:95 und 70:30, insbesondere zwischen 10:90 und 50:50 liegt.
- 3. Inhalationspulver nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der gröbere und der feinere Hilfsstoff aus derselben chemischen Substanz bestehen.
- 4. Inhalationspulver nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der gröbere und der feinerteilige Hilfsstoff aus verschiedenen chemischen Substanzen bestehen.
- 5. Inhalationspulver nach Anspruch 1, 2 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß der gröbere und/oder der feinerteilige Hilfsstoff je für sich Mischungen darstellen.
- 6. Inhalationspulver nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Gruppe der Monosaccharide, Disaccharide, Polysaccharide, Polyalkohole oder anorganischen Salze gehören.

- 7. Verfahren zur Steuerung bzw. Optimierung des inhalationsfähigen Anteils von Inhalationspulvern, dadurch gekennzeichnet, daß man den auf eine Teilchengröße unter 10, vorzugsweise unter 6 µm mikronisierten Wirkstoff mit Hilfsstoff mischt, wobei der Hilfsstoff aus einem Anteil mit einer mittleren Teilchengröße <10 µm und einem Anteil mit einer mittleren Teilchengröße >20 µm besteht, und wobei das Gewichtsverhältnis der Teilchensorten zwischen 1:99 und 95:5, vorzugsweise zwischen 5:95 und 70:30, insbesondere zwischen 10:90 und 50:25 liegt.
- 8. Verfahren zur Herstellung eines Aerosols für die Inhalation, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Inhalationspulver nach Anspruch 1 bis 6 bzw. ein nach Anspruch 7 hergestelltes Inhalationspulver mittels eines für die Pulverinhalation geeigneten Geräts der vom Patienten eingeatmeten Luft beimischt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

7

Facsimile No.

International application No. PCT/EP 92/02814

A. CLA	ASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
Int.C	1. ⁵ A61K9/00;	A61K47/26	·		
According	to International Patent Classification (IPC) or to both	national classification and IPC			
B. FIEI	LDS SEARCHED				
	ocumentation searched (classification system followed b	y classification symbols)			
Int.Cl	1. ⁵ A61K				
Documentat	tion searched other than minimum documentation to the	extent that such documents are included in t	ne fields searched		
Electronic d	ata base consulted during the international search (name	of data base and, where practicable, search t	terms used)		
C. DOCU	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where a	ppropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	FR,M,8 142 (FISONS) 17 August 1970 cited in the application see claims		1-3,6-8		
Y	page 6, table 1, second composee claims cited in the application page 6, table 1	osition	1-3,6-8		
Y	US,A,4 009 280 (D.S.MACARTHUM 22 February 1977 see claims 1-2 see column 2, line 15 - line see column 3, line 54 - line	47	1-3,6-8		
Y	US,A,2 533 065 (G.V.TAPLIN) 5 December 1950 see claims see column 3, line 33 - line see column 4, line 52 - line		1-3,6-8		
Furthe	Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.				
"A" docume	categories of cited documents: ont defining the general state of the art which is not considered particular relevance		cation but cited to understand invention		
"L" docume cited to	document but published on or after the international filing date on twhich may throw doubts on priority claim(s) or which is establish the publication date of another citation or other reason (as specified)	step when the document is taken alon "Y" document of particular relevance; the	tered to involve an inventive c claimed invention cannot be		
means "P" docume	ent referring to an oral disclosure, use, exhibition or other ent published prior to the international filing date but later than rity date claimed	heing obvious to a person skilled in the	documents, such combination le art		
Date of the	actual completion of the international search	Date of mailing of the international sear	rch report		
23 Febr	ruary 1993 (23.02.93)	4 March 1993 (04.03.9	93)		
	nailing address of the ISA/ AN PATENT OFFICE	Authorized officer			

Telephone No.

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

ΕP 9202814 67310 SA

This amnex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

23/02/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent mem	Publication date	
FR-M-8142	17-08-70 BE-A- 718846 CA-A- 946280 DE-A, C 1792207 DE-A- 1792799 FR-A- 1605538 GB-A- 1242211 NL-A- 6811060 SE-B- 372420 US-A- 3860618 US-A- 3634582	718846 946280 1792207 1792799 1605538 1242211 6811060 372420 3860618 3634582 3957965	31-01-69 30-04-74 04-11-71 11-08-77 23-02-79 11-08-71 11-02-69 23-12-74 14-01-75 11-01-72 18-05-76	
US-A-4009280	22-02-77	GB-A- AT-B- CA-A- DE-A- FR-A,B LU-A- NL-A- SE-B-	1410588 333974 992461 2239091 2150759 66875 7210780 411842	22-10-75 27-12-76 06-07-76 22-02-73 13-04-73 23-03-73 13-02-73 11-02-80
US-A-2533065	, in a de	None		

Internationales Aktenzeichen 1. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)6 Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC A61K47/26 Int.K1. 5 A61K9/00; II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff 7 Klassifikationssymbole Klassifikationssytem **A61K** Int.K1. 5 Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen III. EINSCHLAGIGE VEROFFENTLICHUNGEN 9 Betr. Anspruch Nr. 13 Kennzeichnung der Veröffentlichung 11, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile 12 1-3,6-8 FR,M,8 142 (FISONS) X 17. August 1970 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche Seite 6 ,tabelle I ,zweite Zusammensetzung 1-3,6-8 siehe Ansprüche in der Anmeldung erwähnt Seite 6 , Tabelle I 1-3,6-8 US,A,4 009 280 (D.S.MACARTHUR) 22. Februar 1977 siehe Ansprüche 1-2 siehe Spalte 2, Zeile 15 - Zeile 47 siehe Spalte 3, Zeile 54 - Zeile 58 -/-- $^{\circ}$ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen 10 : "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen An-meldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem interna-tionalen Anmeidedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifeihaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröf-fentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht ge-nannten Veröffentlichung beiegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgefuhrt) "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruch-te Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder menreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Masnahmen Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeideda-tum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffent-"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist licht worden ist IV. BESCHEINIGUNG Absendedatum des internationalen Recherchenberichts Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 23.FEBRUAR 1993

Unterschrift des bevolimischtigten Bediensteten Internationale Recherchenbehörde SCARPONI U. **EUROPAISCHES PATENTAMT**

	AGIGE V.:ROFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2) Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
Art °	US,A,2 533 065 (G.V.TAPLIN) 5. Dezember 1950 siehe Ansprüche siehe Spalte 3, Zeile 33 - Zeile 43 siehe Spalte 4, Zeile 52 - Zeile 57	1-3,6-8

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9202814 67310

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

23/02/93

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung 31-01-69	
FR-M-8142	17-08-70	BE-A- 718846			
		CA-A-	946280	30-04-74	
		DE-A,C	1792207	04-11-71	
		DE-A-	1792799	11-08-77	
		FR-A-	1605538	23-02-79	
		GB-A-	1242211	11-08-71	
		NL-A-	6811060	11-02-69	
		SE-B-	372420	23-12-74	
		US-A-	3860618	14-01-75	
		US-A-	3634582	11-01-72	
		US-A-	3957965	18-05-76	
US-A-4009280	22-02-77	GB-A-	1410588	22-10-75	
05 A 4003200		AT-B-	333974	27-12-76	
		CA-A-	992461	06-07-76	
		DE-A-	2239091	22-02-73	
		FR-A,B	2150759	13-04-73	
•		LU-A-	66875	23-03-73	
		NL-A-	7210780	13-02-73	
		SE-B-	411842	11-02-80	
US-A-2533065		Keine			